

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K2839 Wd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02589	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/70		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG...et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

I	<input checked="" type="checkbox"/>	Grundlage des Berichts
II	<input type="checkbox"/>	Priorität
III	<input checked="" type="checkbox"/>	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV	<input type="checkbox"/>	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
V	<input checked="" type="checkbox"/>	Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
VI	<input type="checkbox"/>	Bestimmte angeführte Unterlagen
VII	<input checked="" type="checkbox"/>	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
VIII	<input checked="" type="checkbox"/>	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 23/02/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 04.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Barz, W Tel. Nr. +49 89 2399 7320 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02589

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-14 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Nr.:

2-4 ursprüngliche Fassung

1 eingegangen am 18/12/2000 mit Schreiben vom 06/12/2000

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-8, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02589

Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 12-14 (IA):

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 12-14 (IA) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02589

entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-14
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

PUNKT III:

Die **Ansprüche 12-14** beziehen sich, soweit sie *in vivo* angewendet werden, auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34 (4) (a) (i) PCT). Siehe jedoch Punkt V-3.

PUNKT V:

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: DE 43 37 197 C (BIOTEST PHARMA GmbH), 25. August 1994;
D2: INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, Bd. 77, Nr. 5, 31. August 1998,
Seiten 763-772, (Kipriyanov S. et al.).

1. NEUHEIT

Die vorliegende Anmeldung ist neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT, weil der verfügbare Stand der Technik keine Konstrukte, Expressionsvektoren, Transformanten, Verfahren, Kits oder Verwendungen mit allen Merkmalen der vorliegenden Ansprüche offenbart.

2. ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT

Jedoch erfüllt die vorliegende Anmeldung aus folgenden Gründen nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT:

- 2.1 Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart einen bispezifischen Antikörper mit Bindungsstellen für CD16 und CD30 (Zusammenfassung; Spalte 3, Zeile 59 - Spalte 4, Zeile 11; Beispiele 6-8). Hiervon unterscheidet sich der Gegenstand des vorliegenden **Anspruchs 1** nur dadurch, daß es sich um ein Fv-Antikörper-Konstrukt handelt. Derartige Fv-

Konstrukte sind leichter in großen Mengen herstellbar und verursachen zudem weniger unerwünschte Immunreaktionen. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, alternative (und bessere) bispezifische Antikörper mit Bindungsstellen für CD16 und CD30 bereitzustellen.

Die in **Anspruch 1** der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann nicht als erfinderisch (Artikel 33(3) PCT) betrachtet werden, weil die Erzeugung von bispezifischen Fv-Antikörper-Konstrukten dem Fachmann bekannt ist. So beschreibt Dokument D2 hinsichtlich bispezifischer Fv-Antikörper-Konstrukte (Diabody) dieselben Vorteile wie die vorliegende Anmeldung (Zusammenfassung; Seite 763, rechte Spalte, Zeilen 26-48; Seite 771, die beiden letzten Absätze). Der Fachmann würde daher ein Fv-Antikörper-Konstrukt als eine naheliegende Alternative zu dem in D1 beschriebenen bispezifischen Antikörper ansehen, um einen Antikörper Bindungsstellen für CD16 und CD30 zu erhalten. Der Gegenstand des Anspruchs 1 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

Obwohl das CD16/CD30-Fv-Antikörperkonstrukt eine quantitative größere Zytotoxizität besitzt als der bispezifische CD16/CD30-Antikörper aus D1 (siehe Beispiel 3B und Abb. 3 der vorliegenden Anmeldung), kann die mit der Internationalen Vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde dem Argument des Anmelders (Schreiben vom 21.09.01) nicht zustimmen, daß diese quantitative Überlegenheit überraschend sei. Vielmehr ist dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt, daß Fv-Antikörper-Konstrukte eine im Vergleich zu bispezifischen Antikörpern deutlich erhöhte Zytotoxizität besitzen können (siehe z.B. Abb. 6 in D2), die durch eine größere Annäherung von T-Zelle und die Zielzelle erklärbar ist (siehe den Spaltenumbruch auf Seite 771 von D2). Da außerdem bekannt ist (siehe z.B. den letzten Absatz von D2), daß Fv-Antikörper-Konstrukte billiger zu erzeugen sind als bispezifische Antikörper, hätte der Fachmann nicht nur die Fähigkeit, sondern auch ein Motiv, bispezifische Antikörper durch Fv-Antikörper-Konstrukte zu ersetzen.

- 2.2 Die abhängigen **Ansprüche 2-6** scheinen keine Merkmale zu enthalten, die in Kombination mit den Merkmalen des Anspruchs 1, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen.

- 2.3 Die **Ansprüche 7-10** beziehen sich auf das Konstrukt der Ansprüche 1-6 und können daher ebenfalls nicht als erfinderisch (Artikel 33(3) PCT) angesehen werden.
- 2.4 **Anspruch 11** betrifft ein Kit mit dem Konstrukt der Ansprüche 1-6 und/oder dem Vektor der Ansprüche 7-8 (siehe Punkt VIII-2.). Die Aufnahme nicht erfinderischer Komponenten in ein Kit liegt jedoch im Rahmen dessen, was ein Fachmann aufgrund der ihm geläufigen Überlegungen zu tun pflegt, zumal die damit erreichten Vorteile ohne weiteres abzusehen sind. Folglich liegt auch dem Gegenstand des Anspruchs 11 keine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT) zugrunde.
- 2.5 Auch die Verwendung der vorliegenden **Ansprüche 12-14** scheint nicht auf erfinderischer Tätigkeit zu beruhen, weil auch Dokument D1 die Verwendung des bispezifischen Antikörpers mit Bindungsstellen für CD16 und CD30 zur Lyse von Tumorzellen aus Hodgkin-Tumoren offenbart (Zusammenfassung, Ansprüche 7-8).

3. INDUSTRIELLE ANWENDBARKEIT

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden **Ansprüche 12-14** (soweit sie *in vivo* verwendet werden) gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

4. P,X-DOKUMENTE

Die vorliegende Patentanmeldung beansprucht zu Recht die Priorität einer früherer Anmeldung. Die im Internationalen Recherchenbericht genannten "P,X"-Dokumente, die nach dem Prioritätsdatum, aber vor dem Anmeldedatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht wurden, sind daher für die vorliegende Anmeldung nicht relevant (Regel 64.1 b) ii) PCT).

PUNKT VII:

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D2 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente selbst angegeben.

PUNKT VIII:

1. Der in den Ansprüchen verwendete Ausdruck "Fv-Antikörper-Konstrukt" ist nicht klar im Sinne des Artikels 6 PCT, weil aus diesem Ausdruck nicht eindeutig hervorgeht, daß das besagte Konstrukt keine konstanten Domänen ausweist (wie in der vorliegenden Beschreibung definiert, siehe Seite 2, Zeilen 19-23).
2. Die in **Anspruch 11** verwendeten Ausdrücke "erfindungsgemäßes" bzw. "erfindungsgemäßen" sind unklar (Artikel 6 PCT), weil die technischen Merkmale der Konstrukte bzw. Vektoren aus ihnen nicht eindeutig hervorgehen. Deshalb sollte Anspruch 11 auf "ein Fv-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-6" bzw. "einen Expressionsvektor nach einem der Ansprüche 7-8" Bezug nehmen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.